**Реферат**

**Состав направлений развития персонализированной современной физиотерапии**

Общепринятым подходом к назначению физических методов лечения у пациентов является стандартизированный, который при сочетанной патологии и ограниченной возможности учёта вариантов их взаимодействия приводит к полипрагмазии и низкой эффективности лечения.

Альтернативой ему является персонализированный (персонифицированный) подход, основанный на назначении больному физических методов лечения на основании факторов, определяющих (ограничивающих или существенно модулирующих) их лечебные эффекты детерминант их эффективности - генетических, функциональных (гемо- динамических, респираторных и пр.) и метаболических. Состав детерминант эффективности физиотерапии, представленных в моделях прогноза эффективности различен у пациентов с определённым видом патологии. Основанием для назначения пациенту физического лечебного фактора является положительный прогноз эффективности лечения.

Персонализированная физиотерапия - раздел физиотерапии, изучающий феномены, определяющие эффективность лечебных эффектов физических факторов. Причины различий лечебных эффектов физических факторов у больных с одинаковым заболеванием обусловлены не только уровнем базовых функций, нарушенных у конкретных пациентов, но и многочисленными ассоциированными с ними клиническими состояниями, связанными с нарушениями метаболизма и поражениями органов-«мишеней».

**ФАКТОРЫ РИСКА И ПРИЧИНЫ БОЛЕЗНЕЙ**

Считается, что вероятность нарушения здоровья и формирования болезни зависит от трех взаимосвязанных факторов: генетических свойств организма; воздействия патогенных факторов (гиподинамия, несбалансированное питание, вредные привычки, поздняя обращаемость за медицинской помощью, невыполнение врачебных рекомендаций; неблагоприятные условия окружающей природной, техногенной и социальной среды (климатические условия, плохое жилье, контакт с профессиональными вредностями на производстве); психосоциальный стресс (неудовлетворенность работой, социальным положением, контактами, размером заработной платы; для детей - алкоголизм и пьянство взрослых, скандалы и напряженные отношения в семье); бедность в сочетании с низким уровнем образования; патогенные для человека микроорганизмы; уровня медицинской помощи (ее доступности и качества).

Однако указанные факторы не всегда, а иногда и вовсе не являются причиной заболевания, а служат лишь косвенным свидетельством (маркером) неблагоприятного исхода воздействия одного или нескольких причинных факторов. Сегодня в медицине выделяют причины, факторы риска и маркеры болезней. Выделить влияние каждого из них очень сложно.

Причины, факторы риска и маркеры часто переплетены и составляют целую сеть причинно-следственных отношений. Часто причинами болезней являются микроорганизмы и вирусы (инфекции, ОРВИ и др.). Воздействие на них (профилактическое или лечебное) у большинства пациентов приводит либо к излечению и предотвращает развитие болезни. Однако необходима их достаточная концентрация, высокая вирулентность микроорганизмов и сниженная резистентность организма. Последнее, наряду с продолжительным воздействием неблагоприятных факторов, являются факторами риска, способствующих развитию заболевания. Часто причину хронических заболеваний выявить сложно, тогда как корреляция с факторами риска определяется надежно. Так, например, ожирение, гиперхолестеринемия, гиподинамия и социальный стресс не являются непосредственной причиной возникновения ишемической болезни сердца, инсульта или язвы желудка, Вместе с тем используемые сегодня корреляционные методы позволяют достаточно надежно подтвердить наличие причинно-следственных отношений факторов риска с заболеваниями.

Наряду с факторами риска, для прогноза эффективности физических методов лечения используют дискриминантный анализ с включением в модель информативных признаков заболевания - детерминант (предикторов, маркеров). Их информативность оценивают по статистическим критериям. Оценка таких детерминант позволяет прогнозировать динамику заболевания под действием лечебных средств и составляет основу персонализированной медицины.

Персонификация лечения является одной из актуальных проблем медицинской практики. Под пей понимают назначение более подходящего пациенту лекарственного препарата или метода лечения, основанное на современной научной медицинской информации.

Персонифицированный подход широко используется в различных областях медицины. Он постулируется как основной при переливании крови, трансплантации органов и тканей, клеточной терапии, так как обеспечивает безопасность этих медицинских технологий. Однако в сложившейся терапевтической практике преимущественно используется патогенетический принцип назначения лекарственных средств и физических методов лечения, учитывающий особенности течения патологического процесса в рамках конкретной нозологической формы.

При сочетанной патологии, широко представленной в клинике внутренних болезней, такую методологию лечения нельзя признать адекватной, так как она требует назначения значительного количества фармакологических препаратов и физических методов при ограниченной возможности учета вариантов их взаимодействия. Кроме того, в условиях полипрагмазии теряется сам принцип персонализированного лечения и реабилитации.

Современные подходы к персонифицированным программам лечения кардиологических больных связаны с выбором врачебной тактики в зависимости от сопутствующей патологии, о чем свидетельствуют данные доклада экспертов Объединенного национального комитета США по артериальной гипертензии. Наличие у пациента сопутствующих заболеваний диктует необходимость выбора одних и отказа от других групп лекарственных препаратов.

Новый этап оптимизации лечения терапевтических больных связан с внедрением в клиническую практику генетических исследований, в основе которых лежат технологии молекулярной диагностики. В настоящее время интенсивно разрабатываются и внедряются в медицинскую практику такие технологии как генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов, изучение экспрессии генов с помощью биочип-технологии, определение гаплотипа, исследование протеомикса. Технологии молекулярной диагностики позволили сформироваться новым направлениям в фармакологии: фармагенетике, фармакогсномикеи фармапротеомике.

Указанные новые направления фармакологии составили основу интенсивно развиваемой в последние годы за рубежом персонифицированной медицины, цель которой состоит в том, чтобы проектировать лечение пациента согласно его генотипу. Более широкий термин «интегративная медицина» включает в себя разработку на основе геномных данных персонифицированных лекарств, оценку предрасположенности к заболеваниям и к лекарственным препаратам, превентивную медицину, комбинацию диагностики и лечения, мониторинг терапии.

Благодаря мощной финансовой поддержке фармацевтических компаний персонифицированная медицина стала неотъемлемой частью медицинской практики. Однако на пути реализации ее основных постулатов есть ряд существенных проблем. Одна из них состоит в ограниченном применении фармакогенетических методик, обусловленном тем, что существующие знания о связях генотипа и фенотипа основаны на статистике, которая не всегда оправдывается на уровне индивидуума. Еще одна проблема заключается в том, что инициатива развития интегративной медицины, продвигаемая биофармацевтической отраслью, пока еще не находит достаточной поддержки со стороны правительств и органов здравоохранения. Кроме того, потребуется обработка огромных массивов данных при ограниченных человеческих ресурсах в области биоинформатики, как и большая работа по просвещению работников здравоохранения и пациентов в вопросах преимуществ и ограничений персонализированной медицины. Однако самая существенная проблема состоит в том, что персонализированная медицина, по мнению разработчиков этого направления, невозможна в развивающихся странах, а значит и в странах с незначительным финансированием здравоохранения.

Вероятно, технологии молекулярной диагностики будут определять успехи медицинской науки и практики уже в ближайшие годы. Однако широкое внедрение всего комплекса этих технологий в короткие сроки сомнительно.

Исходя из реалий сегодняшнего дня представляется рациональным иной методологический подход к понятию персонифицированная медицина, более широкий по сравнению с используемым сейчас в фармакотерапии. Во-первых, персонификация лечения не должна ограничиваться только лекарственной терапией, а должна учитывать возможности дифференцированного применения и нелекарственных, в частности, физических методов лечения. Во-вторых, персонифицированная медицина должна строиться на комплексном исследовании не только генетических, но и фенотипических характеристик пациента. В частности, у кардиологических больных основными фенотипическими признаками являются показатели, отражающие метаболический и гемодинамический профиль пациента. Кроме того, при персонализации лечения необходимо учитывать и клинические особенности течения патологического процесса.

**МЕТОДОЛОГИЯ**

Концепция персонализированной физиотерапии основана на представлении о том, что эффективность физиотерапии больных определяет гетерогенная совокупность показателей гено- и фенотипа пациента - детерминант эффективности. Сегодня мы выделяем генетические, функциональные (гемодинамические, респираторные и др.), метаболические, психофизические и другие детерминанты.

Методология разработки математических моделей прогноза эффективности включает несколько этапов (рис.). На первом определяют показатели, отражающие динамику данного заболевания, на втором - оценивают влияние фактора на качество жизни пациентов. Оно является одним из основных «несуррогатных» критериев эффективности лечения, его исследование позволяет сделать вывод о целесообразности применения данного физического лечебного фактора у данной категории больных, и, следовательно, о перспективности его применения.

Третий этап алгоритма включает в себя изучение влияния фактора на клинические, лабораторные и инструментальные показатели, а также его эффективности у пациентов с различными вариантами генетического полиморфизма. Его результаты используют дня определения потенциальных детерминант эффективности на четвёртом этапе алгоритма. При этом критерии эффективности лечения больных представляют собой параметры- отклики, характеризующие ведущий лечебный эффект у больных. На заключительном этапе выполняют построение математической модели прогноза эффективности лечения. Входящие в них показатели представляют собой детерминанты эффективности физических факторов для определенной категории больных. Персонализация физиотерапии диктует тактику ведения пациентов в соответствии с современными рекомендациями по лечению основных нозологических форм заболеваний (рис.).



**Рис.** Алгоритм методологического подхода к разработке моделей физиотерапии

**ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ФИЗИОТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

персонализированный физиотерапия болезнь лечение

Ряд ученых рассматривает персонализированную фармакотерапию как прообраз интегративной медицины будущего (Ginsburg G.S., McCarthy J.J., 2001; Jain К.К., 2002b; Lindpaintner К., 2002). Существует мнение, что адекватно финансируемые и активно внедряемые в здравоохранение технологии молекулярной диагностики, фармакогенетики и фармакопротеомики смогут определить успехи медицинской науки и практики уже в ближайшие годы. Яркой иллюстрацией продуктивности принципов персонализированной физиотерапии является оценка эффективности действия лечебных физических факторов у пациентов с сочетанной патологией. Персонализация лечения является одной из актуальных задач современной терапевтической практики.

Сущность основного методологического подхода, используемого в настоящее время для персонификации лечения в клинике внутренних болезней, состоит в определении показаний и противопоказаний к применению определенного вида лечения. Ввиду того, что многие лечебные физические факторы не имеют существенных противопоказан™ к применению у больных с сочетанной патологией, для персонификации в физиотерапии необходим иной подход, основанный на определении эффективности использования данного физического метода лечения у рассматриваемой категории пациентов.

Конечный результат применения такого подхода к персонифицированной терапии должен быть представлен в виде математической модели прогноза эффективности лечение. Для того чтобы определить целесообразность применения лечебного физического фактора у конкретного кардиологического пациента с сочетанной патологией, необходимо будет воспользоваться данной математической моделью, введя в нее входные параметры, которыми являются клинические, генетические, метаболические и гемодинамические детерминанты эффективности лечебного физического фактора. Полученные значения математической модели позволят сделать вывод о прогнозируемой степени эффективности лечебного физического фактора и, тем самым, о целесообразности ее применения у конкретного больного.

У кардиологических больных основные фенотипические признаки, определяющие течение заболеваний, представлены показателями метаболического и гемодинамического статуса. Их исследование, как и показателей клинического статуса, приобретает особое значение для определения фенотипических детерминант персонализированной терапии. При разработке персонализированных программ лечения кардиологических больных необходимо также учитывать наличие субъективно неманифестированных форм заболеваний и возможности их ранней диагностики.

На первом этапе по каждому клиническому, лабораторному и инструментальному показателю вычисляют его среднее значение до и после курса терапии и, с помощью t-критерия Стьюдента для связанных либо независимых выборок, определялась достоверность различия средних значений показателей до и после лечения, а также в группах наблюдения и сравнения. Те клинические, лабораторные и инструментальные показатели, которые существенно улучшались после лечения в группе наблюдения или становились значимо лучше таковых в группе сравнения, были определены как потенциальные детерминанты эффективности физических факторов.

Следующий этап персонификации состоял в оценке детерминант эффективности лечения. Для выделения клинических, метаболических и гемодинамических детерминант эффективности лечебных физических факторов у больных с сочетанной сердечно-сосудистой патологией был проведен корреляционный и канонический корреляционный анализ. Корреляционный анализ проводили между параметрами-откликами, характеризующими лечебные эффекты у кардиологических больных с сочетанной патологией, и исходными значениями показателей, являющихся потенциальными детерминантами эффективности лечебного физического фактора. Эти показатели были выделены на предыдущем этапе исследования. Параметрами-откликами являлись: снижение среднесуточного систолического, диастолического и среднего гемодинамического артериального давления (АД) у больных гипертонической болезнью (ГБ) при суточном мониторировании АД, повышение мощности пороговой нагрузки и толерантности к физической нагрузке при велоэргометрической пробе у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), улучшение качества жизни. Канонический корреляционный анализ проводили между параметрами-откликами и группами клинических, метаболических и электрокардиографических показателей для определения групп, в наибольшей степени влияющих на параметры-отклики.

Для определения генетических детерминант эффективности лечебного физического фактора был проведен сравнительный анализ влияния на указанные выше параметры-отклики вариантов однонуклеотидного полиморфизма генов, определяющих патогенез ГБ и ИБС. Для оценки взаимодействия различных генов в формировании лечебных эффектов лазеротерапии был проведен факторный дисперсионный анализ при парном сочетании факторов.

Следующий шаг в создании математической модели персонифицированного лечения включал оценку относительного вклада лечебного физического фактора в лечебные эффекты у больных с сочетанной сердечнососудистой патологией на основе дисперсионного анализа. Для тех подгрупп группы наблюдения, в которых бы отсутствовал значимый положительный эффект лечения, определяемый по параметрам-откликам, и относительный вклад лазеротерапии в лечебные эффекты оказался бы несущественным, разработку математической модели по персонификации лечения следовало бы признать неперспективной. В нашем исследовании дисперсионный анализ показал, что в каждой из подгрупп группы наблюдения степень влияния фактора лазеротерапии на изменение значений большинства показателей- откликов, характеризующих эффективность лечения, была существенной, а дисперсия составляла от 41% до 98%.

Заключительный шаг в исследовании по персонификации лазеротерапии (ЛТ) у кардиологических больных с сочетанной патологией - это построение математической модели прогноза эффективности лечения с использованием дискриминантного анализа. Модель представляет собой две линейные классификационные функции (ЛКФ), которые рассчитываются по формулам. Входящие в ЛКФ показатели являются детерминантами эффективности ЛТ для определенной категории больных. При этом ЛКФ1 отражает отсутствие достоверного лечебного эффекта, а ЛКФ2 - его наличие по всем параметрам-откликам. Если значение ЛКФ2 превышает значение ЛКФ1, то лечение будет эффективным и его назначение следует признать нецелесообразным. Если же значение ЛКФ1 превышает значение ЛКФ2, то применение ЛТ не даст ожидаемого положительного эффекта.

Математическая модель прогноза эффективности ЛТ у больных Г'Б с сочетанной патолог ней обладает очень высокой степенью достоверности (р<0,001). Точность диагностики по решающим правилам составила 80% для первой группы (нет эффекта) и 73% для второй группы (есть эффект).

В другом исследовании установлено, что основными гемодинамическими детерминантами эффективности терапии у больных гипертонической болезнью являются возраст, наследственность, среднесуточное, среднедневное и средненочное САД, у пациентов с ишемической болезнью сердца ИМТ, ФК стенокардии, ТФН при ВЭМ, величина депрессии сегмента ST при ХМ, у пациентов с сочетанием гипертонической болезни и ишемической болезни сердца стадия ГБ, среднесуточное и среднедневное САД, ТФН, пороговая мощность нагрузки. Метаболические детерминанты включали показатели метаболизма липидов (общий ХС, ХС ЛГТНП, КА).

Напротив у больных гипертонической болезнью в сочетании с бронхиальной астмой детерминантами эффективности магнитолазерной терапии являются ОФВ ДАД в ночное время, САД среднее за сутки.

Выполненные разноплановые исследования позволили сделать заключение о том, что у больных гипертонической болезнью в сочетании с ишемической болезнью, бронхиальной астмой, сахарным диабетом и метаболическим синдромом лечебные эффекты лазеротерапии выражены меньше, чем у больных с изолированными формами данных заболеваний. Кроме того эффективность физиотерапии прогрессивно снижается с нарастанием степени тяжести заболевания.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Результатом применения методологии физиотерапии у больных является математическая модель прогнозирования эффективности лечебных физических факторов. Ее основу составляют гнотипические и фенотипические детерминанты эффективности. Генотипические детерминанты представляют собой результаты исследования однонуклеотидных полиморфизмов генов, определяющих патогенез заболевания, а фенотипические детерминанты характеризуют клинический, метаболический и гемодинамический профиль пациента. Состав детерминант эффективности физиотерапии различается у больных с сочетанной патологией и зависит от основного заболевания.

Рассмотренный методологи чес кий подход может быть использован не только для подготовки рекомендаций по персонификации физиотерапии у больных с сочетанной сердечнососудистой патологией, но и с целью персонализации других физических методов лечения у пациентов с различными вариантами заболеваний внутренних органов.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Горбунова Б-Н. Молекулярные основы медицинской генетики. Санкт- Петербург, Интермедика, 1999.

2. Крысюк О.Б., Пономаренко Г.П., Обрезан А.Г Персонализированная лазеротерапия в кардиологии- СПб, 2007.

3. Ginsburg G.S., McCarthy J.J. Personalized medicine: Revolutionizing drug discovery and patient care // Trends Biotechnol. - 2001. - Vol. 19. -P. 491-496/

4. Jain K.K Personalized Medicine // Trends Mol. Med. - 2002 - Vol. 4 (6). -P. 548-558.